

УДК 616.37-002.4-002.4-036.11:615.33:615.012.8
[https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.04)

ЕКСТРАПАНКРЕАТИЧНА ІНФЕКЦІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ ПАНКРЕАТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ НЕКРОТИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ.

О. І. Дронов, І. О. Ковальська, А. І. Горлач, І. А. Щигель

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра загальної хірургії № 1.

Резюме

Мета дослідження. Визначити вплив екстрапанкреатичної інфекції (ЕПІ) на антибактеріальну резистентність збудників панкреатичної інфекції у хворих на гострий інфікований некротичний панкреатит.

Матеріали і методи Проведено повздовжнє ретроспективне дослідження «випадок - контроль». Об'єкт дослідження – хворі на інфікований гострий некротичний панкреатит (ГНП). Предмет дослідження – набута антибіотикорезистентність збудників панкреатичної інфекції (ПІ) у пацієнтів з ГНП. До групи «контроль» було включено 27 пацієнтів, які мали позитивну бактеріальну культуру з джерел ПІ. Група ризику – 21 хворий, в яких було зафіксовано додаткові вогнища ЕПІ. Бактеріологічний моніторинг проведено в два етапи: первинна ідентифікація збудника ПІ та завершення стаціонарного лікування. Мікробіологічна ідентифікація збудника ЕПІ проводилася до первинного визначення патогену ПІ, та в проміжку між I та II етапами дослідження. За результатами профілю резистентності збудників ПІ до АМП всіх хворих було розділено на чотири кластери: I – хворі з антибіотикочутливими штамми бактерій (AMR «-»), II – хворі з визначеними MDR-бактеріями (multidrug-resistant), III – хворі з XDR-бактеріями (extensively drug-resistant), IV – хворі з PDR бактеріями (pandrug-resistant).

Результати Порівняльний аналіз у групах встановив статистично значущі відмінності АБР за кластерами AMR «-», XDR та PDR, за кластером MDR статистично значущої відмінності у хворих не виявлено. Це дає змогу стверджувати, що наявність ЕПІ у пацієнтів на ГНП впливає на розвиток АБР збудників ПІ у бік збільшення XDR- та PDR- штамів ($p=0.008$ та $p=0.04$ відповідно). При цьому, у пацієнтів на інфікований ГНП з наявною ЕПІ ризик розвитку XDR-інфекції в 2,4 рази перевищував ризик розвитку даного рівня АБР у пацієнтів з відсутністю ЕПІ (ВР-2,4 (95% ВІ-1,16-4,91), $p=0.003$). Також, ЕПІ збільшує ризик розвитку панрезистентної ПІ у 8 разів (ВР-8,0 (95% ВІ-1,04-61,5) $p=0.04$). Для кожного хворого на інфікований ГНП з ЕПІ, ризик розвитку XDR-штамів становить 36%, а PDR штамів – 25%.

Висновки Наявність екстрапанкреатичних вогнищ інфекції є фактором ризику розвитку АБР штамів мікроорганізмів, що персистують у вогнищах панкреатичної інфекції. Саме у цієї категорії пацієнтів ризик ідентифікації екстенсивно резистентних штамів зростає в 2,4 рази ($p=0.003$), а панрезистентних штамів – у 8 разів ($p=0.04$), у порівнянні з хворими на інфікований ГНП без ЕПІ.

Ключові слова: панкреатична інфекція, екстрапанкреатична інфекція, мультирезистентність.

ВСТУП

Однією з основних причин летальності при гострому панкреатиті є вторинне інфікування панкреатичних некрозів. Інфікований гострий некротизуючий панкреатит (ГНП) – захворювання з неконтрольо-

ваним, часто генералізованим та довготривалим інфекційним процесом [8]. У свою чергу, причина незадовільних результатів лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями гострого некротичного панкреатиту (ГНП) пов'язана з прогресуючим ростом антибіотикорезистентних збудників панкреатичної

інфекції (ПІ) [4]. На сьогодні проблема антибіотикорезистентності (АБР) патогенів є стратегічною у всьому світі [2]. Групою міжнародних експертів Європейського центру з профілактики та контролю захворювань (ECDC) у 2012 році розроблено групи антибіотиків, яким властива природна ефективність щодо патогенних мікроорганізмів; стандартизовано міжнародну термінологію щодо характеристики набутої резистентності основних збудників хірургічної інфекції. У залежності від резистентності до «ключових» антимікробних препаратів (АМП) виділяють такі рівні набутої антибіотикорезистентності: мультирезистентність (multidrug-resistant, (MDR)), екстенсивна резистентність (extensively drug-resistant (XDR)) та панрезистентність (pandrug-resistant (PDR)). MDR характеризується нечутливістю хоча б до одного антибіотика в мінімум трьох антимікробних групах, XDR – резистентність до мінімум одного АМП у всіх групах антибіотиків, окрім 1-2 груп, PDR – резистентність до всіх АМП у всіх антимікробних групах [5]. Проведене дослідження щодо впливу полірезистентних штампів на результати лікування пацієнтів з інфікованим ГНП демонструє достовірну значущість між ПІ, що спричинена антибіотикорезистентними патогенами та несприятливим прогнозом лікування [6].

Останнім часом, окрім контролю за панкреатичною інфекцією, приділяється більше уваги до візуалізації джерел супутньої екстрапанкреатичної інфекції (ЕПІ). Низка досліджень підтверджує той факт, що ЕПІ є предиктором несприятливого прогнозу, тяжкості гострого панкреатиту та панкреатогенного сепсису [1,3,7]. Відповідно до цього, діагностована генералізована інфекційного процесу потребує призначення

емпіричної, деескалаційної, комбінованої антибактеріальної терапії, тривалого перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, що створює передумови для розвитку набутої АБР збудників ПІ [4].

Мета дослідження. Визначити вплив екстрапанкреатичної інфекції на антибіотико резистентність збудників панкреатичної інфекції у хворих на гострий інфікований некротичний панкреатит.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено повздовжнє ретроспективне дослідження «випадок-контроль». Об'єкт дослідження – хворі на інфікований ГНП. Предмет дослідження – набута антибіотикорезистентність збудників ПІ у пацієнтів на ГНП. У дослідженні взяли участь 48 пацієнтів на інфікований ГНП, що проходили лікування на базі відділу хірургії захворювань печінки, підшлункової залози, та жовчних шляхів КМКЛ № 10 в період з 2017 по 2019 роки. Було сформовано дві групи. До групи контроль було включено 27 пацієнтів, які мали позитивну бактеріальну культуру з джерел ПІ (гострі рідинні парапанкреатичні скупчення, відмежовані некротичні скупчення). Група ризику – 21 хворий, в яких окрім вогнищ ПІ було зафіксовано вогнища ЕПІ (біліарна, респіраторна, катетерасоційована інфекція, уроінфекція, інфекція кровообігу). Усім пацієнтам було проведено обстеження за єдиним діагностичним алгоритмом, застосовано тактику step-up та антибактеріальну терапію згідно з сучасними стандартами та рекомендаціями. Характеристика хворих, які взяли участь у дослідженні, відображена у таблиці 1.

Таблиця 1.

Характеристика пацієнтів з гострим інфікованим некротичним панкреатитом, які взяли участь у дослідженні

Змінна, одиниці виміру		Група ризику (n=21)	Контрольна група (n=27)	Всього (n=48)
Вік пацієнтів, $\bar{X} \pm m$, роки		47,3 \pm 4,3	52,5 \pm 2,8	50,1 \pm 3,4
Стать, n (%)	Чоловіки	8 (38,1)	24 (88,9)	34 (70,8)
	Жінки	13 (61,9)	3 (11,1)	14 (29,2)
Етіологія, n (%)	Алкогольний	7 (33,3)	27 (100)	37 (77,1)
	Біліарний	11 (52,4)	-	9 (18,7)
	Післяопераційний	3 (14,3)	-	2 (4,2)
Тяжкість захворювання, n (%)	Середньотяжкий	7 (33,3)	7 (25,9)	11 (22,9)
	Тяжкий	14 (66,7)	20 (74,1)	37 (77,1)

У всіх хворих було аналізовано біологічний матеріал з джерела панкреатичної інфекції (ПІ) (аспірат гострих парапанкреатичних рідинних скупчень, некротичні виділення з дренажів сальникової сумки та заочеревнинного простору) і з вогнищ ЕПІ (дослідження мокроти, сечі, жовчі, плеврального випоту, крові). Отриманий біологічний матеріал підлягав мікроско-

пічному дослідженню із забарвленням за Грамом; бактеріологічному дослідженню з отриманням ізольованої культури мікроорганізмів; визначення чутливості до (АМП) за допомогою диско-дифузного методу.

Бактеріологічний моніторинг проведено в два етапи. Перший етап – первинна ідентифікація збудника ПІ, на 8-14 добу. Другий етап – завершення стаціо-

нарного лікування, 48-60 доба захворювання. Мікробіологічна ідентифікація збудника ЕПІ проводилася до первинного визначення патогену ПІ, та в проміжку між I та II етапами дослідження. Термін спостереження в середньому склав 33,4 доби.

Оцінка ефекту – рівень набутої антибіотикорезистентності ідентифікованих мікробних ізолятів, дослідженої в пацієнтів з інфікованим панкреонекрозом. Набуту антибіотикорезистентність мікроорганізмів визначали за результатами антибіотикограм, які інтерпретовано згідно з рекомендаціями European Centre for Disease Control (Magiorakosetal., 2012) – MDR, XDR та PDR [5]. За результатами профілю резистентності збудників ПІ до АМП всіх хворих було розділено на чотири кластери: I – хворі у яких було ідентифіковано тільки антибіотикочутливі штами бактерій (AMR «—»), II – хворі, з визначеними MDR-бактеріями, III – хворі з XDR-бактеріями, VI – хворі з PDR бактеріями. У випадках наявності мікст-інфекції рівень антибактеріальної резистентності (АБР) зубників ПІ у кожного хворого оцінювали за найвищим кластером, що було зафіксовано під час дослідження.

Критерій включення – хворі на ГНП, в яких при бактеріологічному моніторингу вищевказаного матеріалу було отримано чисту або змішану культури мікроорганізмів на всіх етапах дослідження. Етіологічно значущим вважалось мікробне число – 10^5 КОЕ/мл. Вивчалась аеробна та факультативно-анаеробна флора. Дослідження щодо ідентифікації облигатних анаеробів не проводилося. Критерії виключення: відсутність у пацієнта на ГНП в біоматеріалі росту мікроорганізмів або їх загальне мікробне число мен-

ше ніж 10^5 КОЕ/; отримані ізоляти грибів, висіяний *Staphylococcus epidermididis*; смерть пацієнта в терміні між першим та другим етапами дослідження.

Статистичний аналіз: факторною ознакою була наявність або відсутність ознак ЕПІ у хворих на інфікований ГНП, ефект що вивчався – рівень набутої АБР (I, II, III, IV кластери). На першому етапі дослідження проведено порівняння частот якісних ознак визначенням їх 95% вірогідного інтервалу (95% ВІ) методом кутового перетворення Фішера з урахуванням поправки Йетса. Рівень значущості $p < 0,05$. На другому етапі, при наявності статистично значущого зв'язку між факторною ознакою та рівнем АБР проведено порівняльний аналіз атрибутивного ризику та відношення ризиків (ВР) з визначенням 95% ВІ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При мікробіологічному моніторингу біологічного матеріалу досліджуваних 48 хворих отримано 146 мікробних ізолятів, які були представлені 12 видами бактерій. Грампозитивні мікроорганізми було ідентифіковано у 42 випадках (28,7%), грамнегативні у 104 випадках (71,2%). Мікстінфекція спостерігалась в 39 випадках (42,4%) та була представлена комбінацією 2 та 3 мікроорганізмів, моноінфекція в 53 випадках (57,6%). У 21 хворого групи ризику отримано 70 мікробних ізолятів з джерел ПІ та 27 ізолятів отримано з джерел ЕПІ. У 27 пацієнтів контрольної групи з при бактеріологічному моніторингу вогнищ ПІ отримано 76 мікробних ізолятів. Узагальнююча характеристика мікроорганізмів відображена у таблиці 2.

Таблиця 2.

Загальна структура та характеристика збудників панкреатичної інфекції, що ідентифіковано у 48 пацієнтів на гострий некротичний панкреатит

Бактерії	Група ризику		Група контролю	
	I етап	II етап	I етап	II етап
Вид мікроорганізмів				
<i>Escherichia coli</i>	7 (28)	5 (11,1)	9 (33,3)	6 (12,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (12)	10 (22,2)	5 (18,6)	12 (24,5)
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (20)	5 (11,1)	3 (11,1)	7 (14,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (16)	3 (6,8)	3 (11,1)	3 (6,1)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2 (8)	0	2 (7,4)	-
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1 (4)	2 (4,4)	-	2 (4,1)
<i>Enterobacter species</i>	2 (8)	1 (2,2)	4 (14,8)	1 (2)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	9 (20)	-	9 (18,4)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	-	1 (2,2)	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	7 (15,6)	1 (3,7)	9 (18,4)
<i>Proteus morganii</i>	1 (4)	2 (4,4)	-	-
Рівень антибіотикорезистентності збудників панкреатичної інфекції				
AMR «—»	20 (80)	9 (20)	22 (81,5)	15 (30,6)
MDR	3 (12)	12 (26,7)	5 (18,5)	21 (42,9)
XDR	2 (8)	20 (44,4)	-	12 (24,5)
PDR	-	4 (8,9)	-	1 (2)
Всього ізолятів	25	45	27	49

Вогнищами ЕПІ у пацієнтів групи ризику була жовч, харкотиння, плевральний випіт, сеча, також інфекція кровообігу та катетер-асоційована ін-

фекція. Локалізація екстрапанкреатичного джерела інфекції у хворих групи ризику відображена в таблиці 3.

Таблиця 3.

Характеристика біологічного матеріалу, що мав позитивну бактеріальну культуру у пацієнтів групи ризику

Біологічний матеріал	n (%)	Вид бактерії (кількість випадків)
Жовч	14 (51,9)	Escherichia coli (11), Klebsiella pneumoniae (3)
Харкотиння	4 (14,8)	Acinetobacterbaumannii (2), Pseudomonasaeruginosa (2)
Плевральний випіт	4 (14,8)	Acinetobacterbaumannii (2), Enterobacterspecies (2)
Сеча	1 (3,7)	Escherichiacoli (1)
Кров	2 (7,4)	Staphylococcus aureus (1), Staphylococcus saprophyticus (1)
Венозні катетери	2 (7,4)	Acinetobacter baumannii (1), Enterococcus faecium (1)

Для порівняння АБР в групі ризику та контрольній групі, перш за все, ми встановили наявність статистичних розбіжностей в кожній з груп на початковому та кінцевому етапах дослідження.

Отже, в групі ризику на початку дослідження частка бактерій без ознак АБР (AMR«-») становила 80% (20/25 мікробних ізолятів), (95% ВІ 61,4% – 93,5%), в кінці дослідження AMR «-» патогени склали 15,6% (7/45 мікробних ізолятів), (95% ВІ 6,4% – 27,8%). При порівнянні частки ідентифікованих AMR «-» бактерій в початку та кінці дослідження виявлено відмінності на рівні значущості $p < 0,001$. При порівнянні часток MDR-бактерій в групі ризику, на початковому та кінцевому етапах дослідження не виявлено статистичної значущості на рівні $p = 0,03$, при цьому, на початку дослідження відсоток MDR-патогенів складав 12% (3/25), (95% ВІ 2,2% – 28,2%) в кінці 37,8% (17/28), (95% ВІ 24% – 52,7%). Щодо XDR-мікроорганізмів, то їх частка на початку дослідження становила 8% (2/25), (95% ВІ 0,6% – 22,4%), а в кінці дослідження – 33,3% (15/45) (95% ВІ 20,1% – 48%), порівняння часток виявило відмінності на рівні статистичної значущості $p = 0,02$. При порівнянні частот ідентифікованої панрезистентної флори при динамічному моніторингу не виявлено відмінності ($p = 0,08$), на початку дослідження PDR-бактерій в 25 мікробних ізолятах не виявлено, в кінці – частка PDR-бактерій становила 13/3% (6/45), (95% ВІ 4,9% – 25%).

Контрольна група характеризувалась наступними показниками точкової та інтервальної оцінки частки рівнів АБР. Частка AMR «-» бактерій на початковому та кінцевому етапах дослідження складала 81,5% (22/27), (95% ВІ 64,1% – 94%) та 30,6% (15/49), (95% ВІ 18,3% – 44,5%) відповідно, порівняльний аналіз вста-

новив відмінності на рівні значущості $p < 0,001$. Частка ідентифікованих MDR-патогенів визначила статистично значущу різницю на початку та закінченні дослідження на рівні $p = 0,03$, при цьому відсоток MDR-бактерій на початку дослідження становив 18,5% (5/27), (95% ВІ 6% – 35,9%), а в кінці – 44,9% (21/49), (95% ВІ 31% – 59,2%). Також статистично значущі відмінності зафіксовано серед XDR-мікроорганізмів ($p = 0,005$), XDR-патогенів на початковому етапі не було зафіксовано, частка XDR-збудників ПІ на кінцевому етапі становила 22,4% (11/49), (95% ВІ 11,8% – 35,4%). Для динамічних метаморфозів PDR-мікрофлори статистичної значущості не встановлено ($p = 0,74$), панрезистентну флору визначено тільки в одному мікробному ізоляті на кінцевому етапі дослідження, на початковому – PDR-бактерій не встановлено.

Таким чином, порівняльний аналіз динамічних змін АБР мають статистично значущу часозалежну тенденцію, як у групі ризику, так і у контрольній групі у бік зменшення частки AMR«-» бактерій, збільшення MDR- та XDR-патогенів. Для панрезистентної флори статистично значущої різниці на початку та кінці дослідження не встановлено в обох групах.

Всіх пацієнтів було стратифіковано за кластерами АБР. З 21 хворого групи ризику на кінцевому етапі дослідження в групі ризику з кластером AMR «-» не було жодного пацієнта, з кластером MDR – 2, з кластером XDR – 13 та кластером PDR – 6 хворих. В контрольній групі з 27 пацієнтів кластер AMR «-» мали 9 хворих, кластер MDR – 10, кластер XDR – 7, та кластер PDR – 1 пацієнт. Точкова та інтервальна оцінка порівняння кластерів в групі ризику та контрольній групі відображений в таблиці 4.

Таблиця 4.

Порівняльна характеристика кластерів антимікробної резистентності в групах у 48 пацієнтів на інфікований гострий некротичний панкреатит.

Кластер пацієнта	Група ризику (n=21)		Група контролю (n=27)		Рівень значущості відмінності, p
	n (%)	95% ВІ	n (%)	95% ВІ	
AMR «-»	-	-	9 (24,3)	11,7-39,8	0,014
MDR	2 (9,5)	0,7-26,6	10 (37)	19,4-56,7	0,06
XDR	13 (61,9)	39,3-82	7 (21,2)	8,8-37,2	0,008
PDR	6 (28,6)	10,9-50,6	1 (3,7)	0,03-14,6	0,04

Порівняльний аналіз у групах встановив статистично значущі відмінності АБР за кластерами AMR «-», XDR та PDR, за кластером MDR у хворих не виявлено статистично значущої відмінності. Це дає змогу стверджувати, що наявність ЕПІ у пацієнтів на ГНП впливає на розвиток АБР збудників ПІ у бік збільшення XDR- та PDR- штамів ($p=0,008$ та $p=0,04$ відповідно). При цьому, у пацієнтів на інфікований ГНП з наявною ЕПІ ризик розвитку XDR-інфекції в 2,4 рази перевищував ризик розвитку даного рівня АБР у пацієнтів з відсутністю ЕПІ (ВР – 2,4 (95% ВІ – 1,16-4,91), $p=0,03$). Також, ЕПІ збільшує ризик розвитку панрезистентної ПІ у 8 разів (ВР – 8,0 (95% ВІ – 1,04-61,5) $p=0,04$). Атрибутивний ризик розвитку XDR-інфекції в групі з ЕПІ становив 36% (95% ВІ 7,8-57,5%), розвитку PDR-інфекції складав 25% (95% ВІ – 4,6-46,6). Отже, для кожного окремого хворого на інфікований ГНП, який має ознаки ЕПІ, ризик розвитку XDR-резистентних штамів становить 36%, а панрезистентних штамів – 25%.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що наявність екстрапанкреатичних вогнищ інфекції є фактором ризику розвитку

антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, що персистують у вогнищах панкреатичної інфекції. Саме у цієї категорії пацієнтів ризик ідентифікації екстенсивно резистентних штамів зростає в 2,4 рази ($p=0,03$), а панрезистентних штамів – у 8 разів ($p=0,04$), в порівнянні з хворими на інфікований панкреонекроз, де екстрапанкреатична інфекція відсутня.

Перспективи подальших досліджень. Відомо, що екстрапанкреатична інфекція, яка ускладнює перебіг гострого некротичного панкреатиту, пов'язана з більш раннім інфікуванням (гострий біліарний панкреатит) чи більш тяжкими генералізованими септичними ускладненнями (уроінфекція, респіраторна інфекція, інфекція кровообігу). Відповідно, подальші дослідження з вивчення впливу факторів на розвиток антибіотикорезистентності у збудників панкреатичної інфекції, із врахуванням наявності екстрапанкреатичної інфекції, повинні включати інші факторні ознаки: емпірична антибактеріальна терапія, тривалість етіотропного лікування, ступінь септикоіндукованих генералізованих ускладнень тощо та потребують мультиваріантного логістичного аналізу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Brown L. A., Hore T. A., Phillips A. R., Windsor J. A., Petrov M. S. A systematic review of the extrapancreatic infectious complications in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2014. Vol. 14, No 6. P. 436-443. doi: 10.1016/j.pan.2014.09.010.
2. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics / World Health Organization. 2017. P. 1-4.
3. Grajales-Figueroa G., Díaz Hernández H. A., Chacón Portillo M. A., Uscanga L. F., Peláez-Luna M., Hernández Calleros J. Increased mortality from extrapancreatic infections in hospitalized patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2019. Vol. 28. P. 1-7. <https://doi.org/10.1155/2019/2789764>
4. Jain S. et al. Infected pancreatic necrotic due to multidrug-resistant organisms and persistent organ failure predict mortality in acute pancreatitis. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2018. Vol. 9, No 10. P. 1-8. DOI: 10.1038/s41424-018-0056-x
5. Magiorakos A. P., Srinivasan A., Carey R. B., Carmeli Y., Falagas M. E., Giske C. G., Harbarth S., Hindler J. F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D. L., Rice L. B., Stelling J., Struelens M. J., Vatopoulos A., Weber J. T., Monnet D. L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012. Vol. 18, No 13. P. 268-281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
6. Ning C., Huang G., Shen D., Bonsu A. A., Ji L., Lin C., Cao X., J. Li. Adverse clinical outcomes associated with multidrug-resistant organisms in patient with infected pancreatic necrosis. *Pancreatology*. 2019. Vol. 19, No. 7. P. 935-940.
7. Pando E., Alberti P., Hidalgo J., Vidal L., Dopazo C., Caralt M., Blanco L., Gomez-Gavara C., Bilbao I., Balsells J., Charco R. The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2018. V.18. No 5. P. 486-493. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.481>.
8. Werge M., Novovic S., Schmidt P. N., Gluud L. L. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016. Vol.16. No 5. P. 698-707. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.004.

REFERENCES

1. Brown L. A., Hore T. A., Phillips A. R., Windsor J. A., Petrov M. S. (2014). A systematic review of the extra-pancreatic infectious complications in acute pancreatitis. *Pancreatology*, 14, (6), 436-443. doi: 10.1016/j.pan.2014.09.010.
2. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics. (2017). World Health Organization. 1-4.
3. Grajales-Figueroa G., Díaz Hernández H. A., Chacón Portillo M. A., Uscanga L. F., Peláez-Luna M., Hernández Calleros J. (2019). Increased mortality from extrapancreatic infections in hospitalized patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology Research and Practice*, 28, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2019/2789764>
4. Jain S., Mahapatra S. J., Gupta S., Shalimar, Garg P. K. (2018). Infected pancreatic necrotic due to multidrug-resistant organisms and persistent organ failure predict mortality in acute pancreatitis. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 9, (10), 1-8. DOI: 10.1038/s41424-018-0056-x.
5. Magiorakos A. P., Srinivasan A., Carey R. B., Carmeli Y., Falagas M. E., Giske C. G., Harbarth S., Hindler J. F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D. L., Rice L. B., Stelling J., Struelens M. J., Vatopoulos A., Weber J. T., Monnet D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18, (13), 268-281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
6. Ning C., Huang G., Shen D., Bonsu A. A., Ji L., Lin C., Cao X., J. Li. (2019). Adverse clinical outcomes associated with multidrug-resistant organisms in patient with infected pancreatic necrosis. *Pancreatology*, 19 (7), 935-940.
7. Pando E., Alberti P., Hidalgo J., Vidal L., Dopazo C., Caralt M., Blanco L., Gomez-Gavara C., Bilbao I., Balsells J., Charco R. (2018). The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis. *Pancreatology*, 18, (5), 486-493. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.481>.
8. Werge M., Novovic S., Schmidt P. N., Gluud L. L. (2016). Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*, 16, 5, 698-707. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.004.

*Резюме***ЭКСТРАПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ФАКТОР РИСКА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НЕКРОТИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ****А. И. Дронов, И. А. Ковальская, А. И. Горлач, И. А. Щигель**

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Кафедра общей хирургии № 1.

Цель исследования. Определить влияние экстрапанкреатической инфекции (ЭПИ) на антибактериальную резистентность возбудителей панкреатической инфекции у больных с острым инфицированным некротическим панкреатитом.

Материалы и методы. Проведено продольное ретроспективное исследование «случай-контроль». Объект исследования – больные с инфицированным острым некротическим панкреатитом (ОНП). Предмет исследования – приобретенная антибиотикорезистентность возбудителей панкреатической инфекции (ПИ) у пациентов с ОНП. В группу «контроль» были включены 27 пациентов, которые имели положительную бактериальную культуру из источников ПИ. Группа риска – 21 больной, в которых были зафиксированы дополнительные очаги ЭПИ. Бактериологический мониторинг проводился в два этапа: первичная идентификация возбудителя ПИ и завершения стационарного лечения. Микробиологическая идентификация возбудителя ЭПИ проводилась до первоначального определения патогена ПИ, и в промежутке между I и II этапами исследования. По результатам профиля резистентности возбудителей ПИ к АМП всех больных были разделены на четыре кластера: I – больные с антибиотикочувствительными штаммами бактерий (AMR «—»), II – больные с определенными MDR-бактериями (multidrug-resistant), III – больные с XDR-бактериями (extensively drug-resistant), IV – больные с PDR-бактериями (pandrug-resistant).

Результаты. Сравнительный анализ в группах установил статистически значимые различия АБР по кластерам AMR «—», XDR и PDR, по кластеру MDR статистически значимого различия у больных не выявлено. Это позволяет утверждать, что наличие ЭПИ у пациентов ОНП влияет на развитие АБР возбудителей ПИ в сторону увеличения XDR- и PDR-штаммов ($p = 0.008$ и $p = 0.04$ соответственно). При этом, у пациентов с инфицированным ОНП и ЭПИ риск развития XDR-инфекции в 2,4 раза превышал риск развития данного уровня АБР у пациентов с отсутствием ЭПИ (ВР-2,4 (95% ВИ-1,16-4,91), $p = 0,03$). Также ЭПИ увеличивает риск развития панрезистентности ПИ в 8 раз (ВР-8,0 (95% ВИ-1,04-61,5) $p = 0,04$). Для каждого больного с инфицированным ОНП с ЭПИ, риск развития XDR-штаммов составлял 36%, а PDR штаммов – 25%.

Выводы. Наличие экстрапанкреатических очагов инфекции является фактором риска развития АБР штаммов микроорганизмов, которые персистируют в очагах панкреатической инфекции. Именно в этой категории пациентов риск идентификации экстенсивно резистентных штаммов растет в 2,4 раза ($p = 0,03$), а панрезистентных штаммов – в 8 раз ($p = 0,04$), по сравнению с больными с инфицированным ОНП без ЭПИ.

Ключевые слова: Панкреатическая инфекция; экстрапанкреатическая инфекция; мультирезистентность

Summary

EXTRAPANCREATIC INFECTION AS A RISK FACTOR FOR ANTIBIOTIC RESISTANCE OF PANCREATIC INFECTIOUS AGENTS IN PATIENTS WITH ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS

O. Dronov, I. Kovalska, A. Horlach, I. Shchyhel

Bogomolets National Medical University, Department of General Surgery No. 1

Aim of the study. To determine the effect of extrapancreatic infection (EPI) on antibacterial resistance of pancreatic infectious agents in patients with acute infected necrotic pancreatitis

Materials and Methods. A longitudinal retrospective case-control study was conducted. The Object of the study were the patients with infected acute necrotizing pancreatitis (ANP). The subject of the study was the acquired AMR of pancreatic infection (PI) agents in patients with ANP. The control group included 27 patients who had a positive bacterial culture from sources of PI. 21 patients were included in the risk group, in which the additional source of EPI was recorded. Bacteriological monitoring was conducted in two stages: the primary identification of the agent of PI and the completion of inpatient treatment. Microbiological identification of the pathogen of EPI was performed before the primary determination of the pathogen of PI, and in the interval between stages I and II of the study. According to the results of the resistance profile of PI to AMR, all patients were divided into four clusters: I – patients who identified only antibiotic-sensitive bacterial strains (AMR“-”), II – patients with defined MDR-bacteria (multidrug-resistant), III – patients with XDR-bacteria (extensively drug-resistant), IV – patients with PDR bacteria (pandrug-resistant).

Results. The presence of EPI in patients with ANP influences the development of AMRs of PI toward increasing XDR and PDR strains ($p=0.008$ and $p=0.04$, respectively). In patients with infected ANP with the EPI, the risk of developing XDR infection was 2.4 times higher than the risk of developing this level of AMR in patients with no EPI (RR-2.4 (95% CI-1.16-4.91), $p=0.03$). EPI increases the risk of PDR PI by 8 times (RR-8.0 (95% CI-1.04-61.5) $p=0.04$). For each patient with infected ANP with signs of EPI, the risk of developing XDR strains was 36%, and PDR strains – 25%.

Conclusions. The presence of extrapancreatic sources of infection is a risk factor for development of AMR strains of microorganisms that persist in the sources of pancreatic infection. In this category of patients the risk of identification of extensively resistant strains was increased by 2.4-fold ($p=0.03$) and PDR strains by 8-fold ($p=0.04$), compared with patients with infected ANP without EPI.

Keywords: pancreatic infection; extrapancreatic infection; multidrug resistance

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 9.01.2020